

Aus der Universitätsfrauenklinik Zürich
Direktor: Prof. E. Held
Arbeit unter Leitung von Oberarzt Dr. F. E. König

Thromboseprophylaxe mit Marcoumar im Wochenbett und Zustand des Kindes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
ZÜRICH

Vorgelegt von
META STEINBRÜCHEL-PFEIFFER
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. *E. Held*

Zürich 1953
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitätsfrauenklinik Zürich
Direktor: Prof. E. Held
Arbeit unter Leitung von Oberarzt Dr. F. E. König

**Thromboseprophylaxe mit
Marcoumar im Wochenbett und Zustand des Kindes**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
ZÜRICH

Vorgelegt von
META STEINBRÜCHEL-PFEIFFER
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. *E. Held*

Zürich 1953
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel



Bei Verwendung von Cumarinen zur Behandlung und Verhütung von Thrombosen und Embolien im Wochenbett besteht theoretisch die Gefahr einer Schädigung des Kindes durch Aufnahme von cumarinhaltiger Muttermilch. Bei der *Therapie* mit diesen Mitteln wäre, sofern mit einem Schaden beim Kinde gerechnet werden müßte, das Abstillen gerechtfertigt. Auf diese Weise würde das Neugeborene dem schädigenden Einfluß des Anticoagulans entzogen. Bei der *Prophylaxe*, die in weit größerem Rahmen zur Anwendung kommt, wäre diese weitgehende Maßnahme nicht durchführbar. Von der Frage der Kindsschädigung hängt es weitgehend ab, ob eine Thromboseprophylaxe mit Cumarinen im Wochenbett eingeleitet werden darf. Zahlreiche Autoren haben dieses Problem aufgegriffen und bearbeitet. Bei der Literaturübersicht fällt auf, daß ihre Meinungen keineswegs übereinstimmen und daß das Problem noch ungelöst ist. In den nachfolgenden Untersuchungen an einer großen Zahl von Neugeborenen soll bei Anwendung einer besonderen Art von Thromboseprophylaxe die Frage der Kindsschädigung abgeklärt werden.

I. Literaturübersicht

Untersuchungen am Tier. Schon Roderick (17) beobachtete, daß Kälber, deren Muttertiere mit verdorbenem Süßklee gefüttert wurden, bei der Geburt an einer Blutungskrankheit zugrunde gingen. Field (7) sah Schädigungen bei neugeborenen Ratten, die dicumarinhaltige Muttermilch getrunken hatten. Nach Verfütterung von täglich 5 mg des Dicumarins an das Muttertier, also einer relativ großen Dosis, traten bei den Jungen Petchien auf; nach einer Behandlungsdauer von 5–6 Tagen gingen einzelne Jungtiere an Blutungen ein. Auch bei der Mutter fanden am 6.–9. Tag hämorrhagische Diathesen statt. Mit einer kleineren, während längerer Zeit verfütterten Dicumaroldosis sahen Knake und Vilmar (12) keine durch das Medikament bedingte Schädigung der Jungtiere. Neugeborene Hunde sind nach den Untersuchungen von Quick (16) nach Dicumaroleinnahme ganz besonders blutungsgefährdet. Weil aber nach seiner Ansicht die in die Milch abgegebene Menge des Dicumarins zu klein ist, um signifikant

auf den Prothrombingehalt des Blutes einzuwirken, sieht er bei der Verabreichung von Dicumarol an stillende Mütter keine Kontraindikationen. *Esser* (4) weist auf die erhöhte Dicumarolempfindlichkeit von jungen Hunden hin, indem der Prothrombinindex des Jungtieres stärker gesenkt wird als derjenige der Mutter, welcher Dicumarol verfüttert wurde.

Untersuchungen an menschlichen Neugeborenen. Wegen der großen Gefahr für die Kinder halten *Merz* und *Christ* (15) die Dicumarinbehandlung bei stillenden Müttern für nicht erlaubt. Ein Säugling machte einen schweren Icterus durch, der auf Tromexan zurückgeführt wurde. Bei der prophylaktischen Anwendung von Tromexan im Wochenbett wurde der Prothrombinspiegel bei den mit der dicumarinhaltigen Milch gestillten Kindern gegenüber den Kontrollfällen gesenkt. *Koller* (14) warnt vor einer zu optimistischen Einstellung dem Tromexan im Wochenbett gegenüber (z. B. wegen Auftretens von Durchfällen beim Säugling). Eine vermehrte Blutungstendenz beim Neugeborenen beobachteten auch *Gosthof*, *Novalka* und *Zelenka* (9). Diese wurde, weil der Prothrombingehalt eher zunahm, durch eine Kapillarschädigung erklärt. *Held* (Arch. Gynäk. 180, 116, II. Hauptbericht) und *Aeppli* (1) dagegen sahen mit Tromexan keine Schädigungen und keine Beeinflussung des Prothrombingehaltes beim neugeborenen Kind. Die größte in der Muttermilch nachgewiesene Tromexankonzentration betrug nach *Aeppli* 0,53 mg% (bei der Einnahme von 500 cm³ Milch würde dies einer Tagesdosis für das Neugeborene von 2,15 mg Tromexan entsprechen; auf einen 60 kg schweren Erwachsenen umgerechnet, wäre die Tagesdosis ungefähr 43 mg = ca. $\frac{1}{20}$ der üblichen Initialdosis am ersten Tag). *Brambel* und *Hunter* (3) verabreichten 125 stillenden Müttern Dicumarol ohne eine Herabsetzung der Prothrombinaktivität und ohne Zeichen einer Blutungsbereitschaft bei den Neugeborenen. Auch *Allen*, *Hines*, *Koale* und *Barker* (2) sahen keine Fruchtschädigungen vor und nach der Geburt und keine Prothrombinindexveränderung, selbst wenn derjenige der Mutter sich auf der therapeutischen Höhe von 20–30% befand. Auch *Schellenberg* (18) reiht sich unter die Autoren, die keine Kindschädigungen befürchteten.

II. Eigene Untersuchungen

Vom 1. Januar bis 19. April 1953 wurde in wöchentlich alternierenden Reihen im Wochenbett eine Thromboseprophylaxe mit Marcoumar (3-[1'Phenylpropyl]-4-oxy-cumarin) durchgeführt. Es handelt sich um einen Cumarinabkömmling, dessen Wirkung besonders protrahiert ist und der in einer bedeutend kleineren Menge dieselbe Herabsetzung der Prothrombinaktivität bewirkt wie Dicumarine

(Dicumarol, Tromexan, Pyran usw.) ohne größere Toxizität (*Jürgens* [11]). Mit einer relativ großen Menge Marcoumar wurde versucht, den mütterlichen Prothrombinindex herabzusetzen und ihn während der ganzen Dauer des Wochenbettes auf diesem Niveau zu halten.

Am 1. Wochenbetttag (0–24 Stunden nach der Geburt) wurden 11 Tabletten (= 33 mg) Marcoumar, am 2. Wochenbetttag 7 Tabletten (= 21 mg) auf einmal verabreicht. Nach *Fries* (8) verläuft bei dieser Dosierung die Kurve des durchschnittlichen *Prothrombin-indexes bei der Mutter* vom 3.–10. Wochenbetttag unter der Grenzlinie von 30%.

Wirkung des Marcoumar auf das Kind

Der chemische Nachweis von Marcoumar in der Milch und im kindlichen Körper ist bis jetzt nicht möglich. Es scheint uns für die Thromboseprophylaxe auch nicht in erster Linie von Bedeutung zu sein, ob und in welcher Menge Marcoumar auf das Kind übergeht und wie empfindlich es darauf reagiert, maßgebend ist vielmehr die Wirkung, die es im kindlichen Körper entfaltet. Der klinischen Beobachtung und dem Verhalten des Prothrombinindexes fällt die Hauptrolle zur Beurteilung der Wirkung des Anticoagulans zu.

A. Klinische Beobachtung des Neugeborenen

Die Untersuchung umfaßt:

495 Kinder von Müttern ohne Anticoagulantien = Kontrollfälle,
495 Kinder von Müttern mit Marcoumarprophylaxe.

Von diesen letzteren erhielten in den ersten zehn Lebenstagen:

347 (= 70,1%) nur Muttermilch,
82 (= 16,6%) mehr als die Hälfte, aber nicht nur Muttermilch,
47 (= 9,5%) weniger als die Hälfte Muttermilch,
19 (= 3,8%) wurden nicht gestillt.

Neugeborene mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2000 g wurden, da ihnen eine Sonderbehandlung (Plasma, Vitamin K usw.) zuteil wurde, nicht in die Untersuchungsreihe aufgenommen. Die Neugeborenenblutungen in den ersten Lebenstagen beruhen auf einer vorübergehenden funktionellen Störung, die beim Uebergang vom intrauterinen zum extrauterinen Leben vorhanden ist.

Der Grund für die Erkrankung kann vasculär bedingt sein, auf einer Störung des Thrombocytenapparates beruhen oder durch eine Veränderung des Gerinnungsmechanismus hervorgerufen werden. Wohl die häufigste Ursache der Blutungskrankheit des Neugeborenen ist die Hypoprothrombinämie. Die bei den Kindern von

Müttern ohne und mit Marcoumar aufgetretenen Blutungen wurden nach *Jahier* (10), *Fanconi* (5) und *Willi* (20) u. a. in zwei Hauptgruppen eingeteilt:

1. *Sichtbare Blutungen* (Melaena und Haematemesis, Nabelblutungen, Cephalhämatome, subcutane Hautblutungen, Genitalblutungen, Hämaturien) und

2. *Unsichtbare Blutungen* (intrakranielle Blutungen, Leberblutungen, Nebennierenblutungen).

Die Blutungshäufigkeit geht aus Tabelle 1 (Blutungen bei Neugeborenen, deren Mütter kein Marcoumar erhielten = Kontrollfälle), und Tabelle 2 (= Blutungen bei Neugeborenen, deren Mütter unter der Marcoumarprophylaxe standen) hervor. In der Gruppe der Fälle ohne Anticoagulans befinden sich

48 (= 8,4%), in derjenigen der Fälle mit Anticoagulans

42 (= 7,7%) Kinder. Die beiden Zahlen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander, und die große Zahl von beobachteten hämorrhagischen Diathesen wird durch die besonders sorgfältige klinische Beobachtung erklärt.

Die Kontrolle der Neugeborenen fand statt durch eine neutrale Instanz (Säuglingsheim der kantonalen Frauenklinik, Vorsteher: Prof. H. Willi).

In einer Sammelstatistik kommt dem Einzelfalle eine relativ geringe Bedeutung zu. Eine schwere Blutung geht in der großen Zahl der harmloseren Erkrankungsformen unter. Gerade dieser Einzelfall könnte für die Beurteilung der Marcoumarwirkung auf das Neugeborene wichtige Aufschlüsse erteilen. Wir müssen uns daher neben der Gesamtzahl der Fälle auch mit dem Einzelfall als solchem befassen.

Ein großer Teil der Blutungen tritt in den ersten Tagen nach der Geburt auf, in einem Lebensabschnitt, in welchem das Kind noch keine Muttermilch aufnimmt. Bei der Auslösung der hämorrhagischen Diathese in diesem Zeitpunkt spielt daher das der Mutter verabreichte Marcoumar keine Rolle. Auch wenn die Blutung bei Aufnahme von Muttermilch schnell abklingt, muß dem Marcoumar keine blutungsfördernde Eigenschaft zugedacht werden. Blutungskrankheiten bei künstlich ernährten Kindern fallen nicht zu Lasten der Thromboseprophylaxe. Genitalblutungen von normaler Stärke und Dauer bei Mädchen sind nicht durch das Anticoagulans bedingt. Mit Hilfe dieser Überlegungen kann ein Teil der beobachteten Neugeborenenblutungen aus Tabelle 2 gestrichen werden. Es bleiben somit hämorrhagische Diathesen übrig, die nach Aufnahme von marcoumarhaltiger Muttermilch aufgetreten sind, in gleicher

Tabelle 1. Blutungen bei Neugeborenen ohne Marcoumarprophylaxe

Art der Blutung	Beginn der Blutung (Lebenstag)										Total	% der Blutungen
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.		
<i>Sichtbare Blutungen</i>												
Genitalblutungen				2	10	8	3	1			24	50
Melaena und Hämatemesis .		1	1	1	1						4	8,3
Nabelblutungen		2	1								3	6,3
Cephalhämatome		7	2		1						12	25
Subcutane Hautblutungen .	2											
<i>Unsichtbare Blutungen</i>												
Intrakranielle Blutungen . .		3	2								5	10,4
Leberblutungen												
Nebennierenblutungen . . .												
Total Blutungen	2	13	6	3	12	8	3	1			48	100,0

Tabelle 2. Blutungen bei Neugeborenen mit Marcoumarprophylaxe

Art der Blutung	Beginn der Blutung (Lebenstag)										Total	% der Blutungen
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.		
<i>Sichtbare Blutungen</i>												
Genitalblutungen				2	4	4	3	3	1		17	40,5
Melaena und Hämatemesis .			2		1	1		1		1	6	14,3
Nabelblutungen				1							7	16,7
Cephalhämatome		5	1								10	23,8
Subcutane Hautblutungen .	1	5	3					1				
<i>Unsichtbare Blutungen</i>												
Intrakranielle Blutungen . .		2									2	4,7
Leberblutungen												
Nebennierenblutungen . . .												
Total Blutungen	1	12	6	3	5	5	3	5	1	1	42	100,0

Stärke unterhalten oder verschlimmert wurden. Bei diesen kann das der Mutter verabreichte Anticoagulans eine Rolle spielen.

Nach Bereinigung der Tabelle 2 bleiben auf diese Weise nur noch 3 Blutungen übrig. Es handelt sich um eine Melaena, ein Cephalhämatom und um eine Hautblutung. Diese 3 Fälle sind die einzigen, die theoretisch dem Einflusse des Marcoumars zugeschrieben werden könnten, und bedürfen noch einer besonderen Betrachtung.

Melaena (K.G. 573/53): Beginn der leicht blutig gefärbten Stühle am 5. Lebenstag. Der Säugling hatte am 3. und 4. Tag total 180 g Muttermilch eingenommen. Prothrombinindex am 2. Lebenstag: 2%, am 5. Lebenstag: 34%. Rasche spontane Besserung.

Beurteilung des Falles: Die nur während 2 Tagen vor der Erkrankung eingenommene Menge Muttermilch ist so klein, daß die in ihr vielleicht enthaltene Marcoumarmenge kaum zu einer Schädigung des Kindes hätte führen können. Dagegen spricht auch der rasche Anstieg des Prothrombinindex trotz der weiteren Milchaufnahme.

Cephalhämatom (K.G. 49/53): Das Cephalhämatom mit Facialisparesie nach Spontangeburt wurde am 4. Lebenstag festgestellt, nachdem der Säugling am 3. Lebenstag 40 g Muttermilch zu sich genommen hatte. Keine Bestimmung des Prothrombinindex. Keine Vergrößerung des Hämatoms.

Beurteilung des Falles: Es handelt sich mit Sicherheit nicht um eine Marcoumarschädigung, da die am Vortage aufgenommene Menge Muttermilch zu klein ist.

Subcutane Hautblutung (K.G. 592/53): Die kleine, 0,5/0,5 cm große Suffusion über dem Augenlid ist am 8. Lebenstag entstanden. Prothrombinindex nicht bestimmt. Der Säugling hatte 5 Tage vorher bis zum Auftreten des Blutergusses als einzige Nahrung Muttermilch erhalten.

Beurteilung des Falles: Ein Zusammenhang zwischen Marcoumar und der hämorrhagischen Diathese läßt sich nicht abstreiten, scheint aber in Anbetracht der alleinigen Lokalisation am Augenlid und der geringen Ausdehnung eher unwahrscheinlich.

Führt das der Mutter im Wochenbett verabreichte Marcoumar zu Leberschädigungen beim Kinde, wie dies *Merz* und *Christ* beobachtet haben?

Der Icterus des Neugeborenen ist, sofern er gewisse Grenzen nicht überschreitet, eine physiologische Erscheinung. In unseren Untersuchungsreihen wurden nur stärkere Icterusgrade berücksichtigt (Tabelle 3).

In allen Fällen zeigte der Icterus gegen das Ende des Wochenbettes hin eine deutliche Besserung, der Klinikaufenthalt erfuhr dadurch keine Verlängerung und eine neue Hospitalisation war nie

notwendig. Die Zahl der Icterus-erkrankungen ist in beiden Gruppen gleich groß, was gegen eine Leberschädigung der Neugeborenen mit Marcoumarprophylaxe der Mutter spricht.

Dicumarinderivate wirken nach den Untersuchungen zahlreicher Autoren weitgehend spezifisch auf die Leberzelle, indem sie die Bildung des Prothrombinkomplexes (Faktor VII) hemmen und die anderen Leberfunktionen nicht in Mitleidenschaft ziehen. Wie später ersichtlich wird, besteht bei den Neugeborenen mit Marcoumarprophylaxe kein Unterschied im Verhalten des Prothrombinindex gegenüber demjenigen des Säuglings ohne Marcoumar. Es wird also durch das Cumarinderivat nicht einmal die Funktion der Leber gestört, auf die das Medikament besonders stark einwirken sollte. Es ist somit verständlich, daß auch die anderen Vorgänge nicht beeinflußt werden. Eine Häufung von Durchfällen (Koller [14]) bei den Säuglingen in der Marcoumargruppe wurde nicht beobachtet.

B. Verhalten des Prothrombinindex des Neugeborenen

Neben der klinischen Beobachtung wurden in den 10 ersten Lebenstagen stichprobenweise Prothrombinbestimmungen beim Neugeborenen vorgenommen¹.

Methodik: Zur Anwendung kam die einphasige Methode nach Quick-Fiechter (6) mit Kapillarblut aus der Ferse des Neugeborenen. Dabei wurde eine selbst hergestellte Thrombokinase aus Menschenhirn (Soldati [19] und Koller [13]) mit einer Normalzeit von 10,5–11 Sekunden gebraucht. Die Untersuchungen unter 1., 2. und 3. wurden alternierend durchgeführt.

1. *Verhalten des Prothrombinindex beim Neugeborenen ohne Marcoumarprophylaxe* (Tab. 4, Abb. 1) (597 Bestimmungen an 150 Neugeborenen). Der Prothrombinindex fällt vom Ausgangswert des 1. Lebenstages von 18,9% am 3. Lebenstag auf 11,5% und erreicht nachher in allmählichem Anstieg am 10. Lebenstag den Wert von 56,0%. Sowohl das Absinken vom 1. auf den 3. Lebenstag wie auch das Ansteigen vom 3. auf den 4. Lebenstag können nicht auf die Streuung des Prothrombinindex zurückgeführt werden, sondern sind statistisch signifikant.

2. *Verhalten des Prothrombinindex beim vollgestillten Neugeborenen, dessen Mutter Marcoumar erhielt* (Tab. 4, Abb. 2) (523 Bestimmungen an 125 Kindern). Verabreichte Marcoumardosis: 1. Tag: 11 Tabletten (– 33 mg); 2. Tag: 7 Tabletten (– 21 mg). Hier fällt der Prothrombinindex von 24,6% am 1. Lebenstag auf 14,9% am 3. Lebenstag, und steigt nachher bis zum 10. Lebenstag auf 55,3%.

¹ Den Laborantinnen der Zürcher Frauenklinik, welche diese Untersuchungen durchgeführt haben, sei hiemit bestens gedankt.

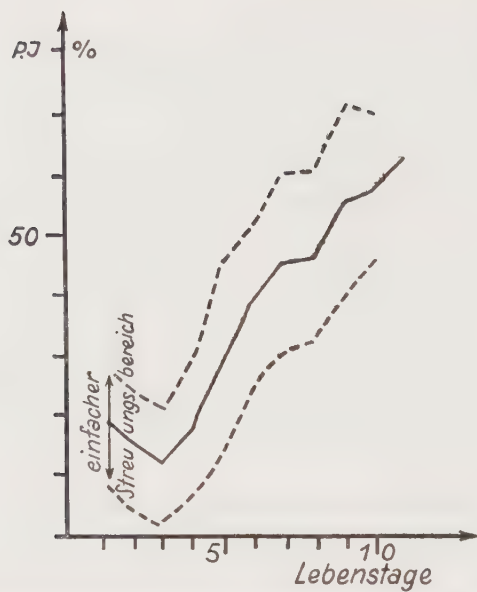


Abb. 1. Prothrombinindex des Neugeborenen ohne Marcoumarprophylaxe.

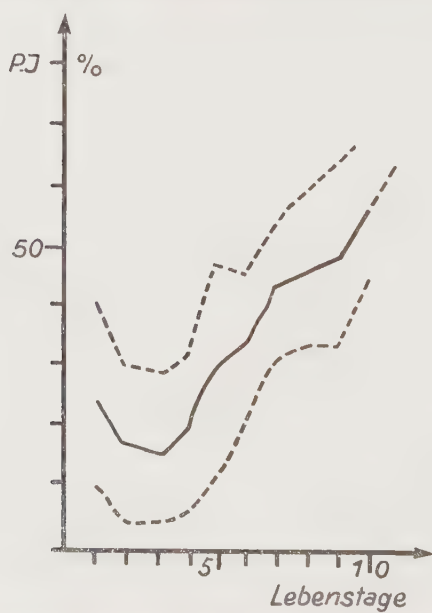


Abb. 2. Prothrombinindex des Neugeborenen mit Marcoumarprophylaxe.

Tabelle 3. Icterus II ohne und mit Marcoumarprophylaxe

	Auftreten des Icterus II (Lebentag)										Total	%
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.		
Icterus II ohne Marcoumarprophylaxe . . .			1	1	4	4	1		2		13	2,6
Icterus II mit Marcoumarprophylaxe . . .			1	3	1	1	3	3		1	13	2,6

Tabelle 4. Prothrombinindex des Neugeborenen ohne und mit mütterlicher Thromboseprophylaxe mit Marcoumar
(1. Zahl = Mittelwert, 2. Zahl = einfache Streuung, 3. Zahl = Anzahl Fälle)

	Lebentag											11.-15.
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.		
Prothrombinindex												
<i>ohne</i> Marcoumarprophylaxe (Abb. 1)	18,9 10,6 63	14,4 10,0 66	11,5 9,0 64	17,4 12,6 62	28,2 15,9 54	38,2 13,7 56	44,8 14,3 51	45,4 13,3 54	54,5 16,1 56	56,0 12,8 51	62,5 — 20	
<i>mit</i> Marcoumarprophylaxe (Abb. 2)	24,6 15,3 51	16,9 12,5 57	14,9 10,9 52	18,0 12,4 52	28,9 17,5 51	33,0 12,0 50	42,2 10,8 50	45,5 12,8 50	47,1 15,2 55	55,3 10,8 50	44,5 — 10	
der Mutter unter 30°, Kind voll ge- stillt (Abb. 3)			18,6 19,5 13	18,3 13,0 43	29,1 18,9 40	34,8 12,3 33	42,1 17,5 21	45,3 12,3 33	47,0 13,7 34	57,0 12,9 50		
der Mutter zwischen 31 und 90%, Kind zum Teil nicht voll gestillt (Abb. 4)		20,1 15,1 13	15,6 10,5 45	18,3 12,8 15	28,7 13,2 19	35,2 16,8 22	42,6 14,3 37	48,5 13,3 34	47,0 13,7 56			

Die Abweichungen von der Kurve von 1. (Neugeborenes ohne Marcoumarprophylaxe) liegen ganz im Bereich der Streuungen und werden nirgends auch nur auffällig, *d. h. der Prothrombinindex des vollgestellten Neugeborenen wird durch das der Mutter verabreichte Marcoumar nicht beeinflusst.*

3. Beziehung zwischen Prothrombinindex der Mutter und Prothrombinindex des Neugeborenen. Verabreichte Marcoumardosis: 1. Tag: 11 Tabletten (– 33 mg); 2. Tag: 7 Tabletten (– 21 mg).

a) Der Prothrombinindex der Mutter beträgt 30% oder weniger, das Neugeborene erhält nur Muttermilch (Tab. 4, Abb. 3) (182 Bestimmungen an 95 Neugeborenen, zum Teil zusammengestellt aus 2.). Obschon der Prothrombinindex der Mutter 30% und weniger beträgt, steigt derjenige des vollgestellten Kindes allmählich an. Der Kurvenverlauf entspricht demjenigen des Säuglings ohne Marcoumarprophylaxe (Abb. 1).

b) Der Prothrombinindex der Mutter befindet sich zwischen 31 und 90%, oder das Neugeborene wird nicht voll-, jedoch mehr als zur Hälfte gestillt (Tab. 4, Abb. 4) (318 Bestimmungen an 121 Neugeborenen, zum Teil zusammengestellt aus 2.). Die Mutter steht noch nicht

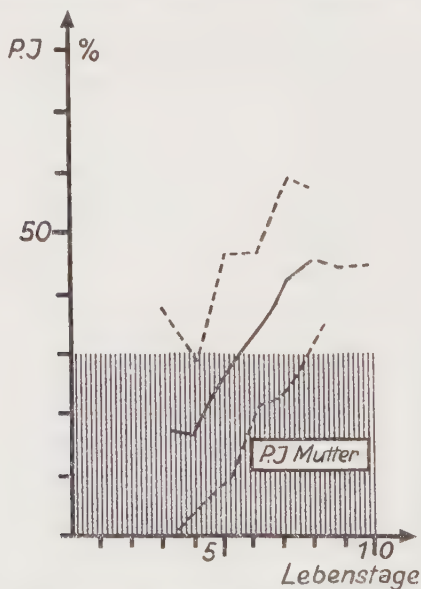


Abb. 3. Beziehung zwischen Prothrombinindex der Mutter (30% und weniger) und Prothrombinindex des vollgestellten Neugeborenen.

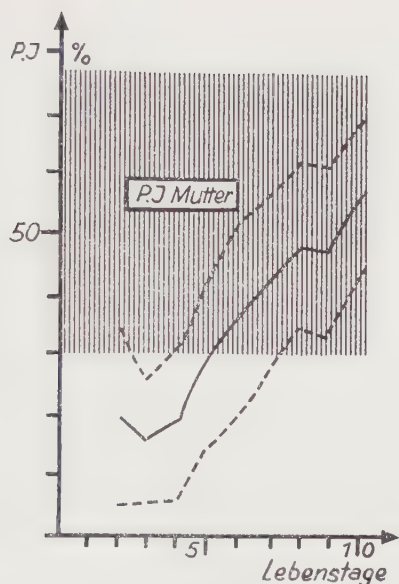


Abb. 4. Beziehung zwischen Prothrombinindex der Mutter (31–90%) und Prothrombinindex des zum Teil nicht vollgestillten Neugeborenen.

oder nicht mehr auf der therapeutischen Höhe der Marcoumarwirkung oder das Neugeborene erhält noch zusätzliche künstliche Nahrung. Es sind dies also Kinder, bei welchen die Möglichkeit einer Schädigung kleiner ist als unter a).

Die Prothrombinkurve verläuft hier gleich wie bei den Kindern unter a) (Abweichungen im Bereich der Streuungen), d. h. es besteht keine Beziehung zwischen dem Prothrombinindex der Mutter und dem Prothrombinindex des Neugeborenen, und vollgestillte Kinder unterscheiden sich nicht von Neugeborenen, die neben der Milch von ihrer unter Marcoumar stehenden Mutter noch zusätzliche künstliche Nahrung erhalten.

Die Untersuchungen zeigen, daß das der Mutter verabreichte Marcoumar keinen Einfluß auf den Prothrombinindex des Neugeborenen ausübt.

III. Diskussion

Bei den 495 Neugeborenen von Müttern, welchen am 1. und 2. Wochenbetttag zur Verhütung von Thrombosen und Embolien therapeutische Dosen von Marcoumar verabreicht wurden, sind 42

Blutungserkrankungen aufgetreten gegenüber 48 hämorrhagischen Diathesen bei den 495 Neugeborenen von Müttern ohne Antikoagulantien. In der ersten Gruppe läßt sich mit Sicherheit sagen, daß 39 Blutungen nicht durch Marcoumar ausgelöst oder unterhalten wurden, da sie bereits vor der Aufnahme von marcoumarhaltiger Milch beobachtet wurden und später keine Verzögerung erfuhren. Von 3 erst nach Beginn der Stilltätigkeit festgestellten Blutungen werden 2 nicht dem Cumarin zur Last gelegt, da der Säugling nur 180 bzw. 40 g Muttermilch eingenommen hatte. Nur in einem Falle, einer leichten Hautblutung, die am 8. Wochenbettage sichtbar wurde, kann nicht mit absoluter Sicherheit Marcoumar als auslösender Faktor ausgeschlossen werden. An Hand der klinischen Beobachtung läßt sich daher sagen, daß das der Mutter auf diese Art und Weise verabreichte Anticoagulans für die Entstehung von Neugeborenenblutungen bis auf einen sehr fraglichen Fall nicht verantwortlich war. Auch für den Neugeborenenicterus scheint dies zuzutreffen. Da der größte Teil der Cumarinblutungen durch Herabsetzung der Prothrombinaktivität bedingt ist, wurden stichprobenweise bei den Neugeborenen Prothrombinbestimmungen am 1.–10. Lebenstag durchgeführt.

Trotzdem die Mutter therapeutische Dosen von Marcoumar erhielt, stieg der normalerweise in den ersten Lebenstagen stark abfallende Prothrombinindex beim Neugeborenen wieder an und verhielt sich gleich wie derjenige bei Säuglingen ohne Antikoagulantien. Zwischen dem Prothrombinindex der Mutter und demjenigen der Kinder bestand keine Beziehung; auch bei einem mütterlichen Index von 30% und weniger stieg derjenige des Kindes rasch an und verhielt sich wie beim Neugeborenen ohne Marcoumarprophylaxe. Diese Tatsachen sprechen dafür, daß das der Mutter verabreichte Marcoumar keine Wirkung auf das Kind ausübt. Unsere Feststellungen stimmen mit denjenigen von *Aeppli* (1) mit *Tromexan*, und von *Brambel* und *Hunter* (3), *Allen*, *Hines*, *Koale* und *Barker* (2) mit *Dicumarol* überein.

Zusammenfassung. 1. Bei Verwendung von Marcoumar (3-[1'Phenylpropyl]-4-oxy-cumarin) im Wochenbett zur Verhütung von Thrombosen und Embolien wird kein schädigender Einfluß auf das gestillte Neugeborene festgestellt. Blutungskrankheiten und Icterus treten in der alternierenden Reihe bei 495 untersuchten Kindern mit Marcoumarprophylaxe nicht häufiger auf als bei 495 Kindern ohne Cumarine.

2. Der Prothrombinindex des Neugeborenen erfährt durch das der Mutter verabreichte Marcoumar keine Veränderung.

3. Die Schlüsse sind statistisch gesichert mit Hilfe der Prüfung von Differenzen zwischen den Mittelwerten von verschiedenen Stichproben.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Oberarzt Dr. *F. E. König* meinen herzlichsten Dank aussprechen für die entgegenkommende und stete Hilfe bei meiner Arbeit.

Auch Herrn Dr. *Th. Reich* danke ich für die statistische Sicherung des Materials.

Herrn Prof. *E. Held* danke ich dafür, daß ich diese Arbeit an seiner Klinik durchführen durfte.

1. *Aeppli, H.*: Geburts- u. Frauenheilk. **12**, 381 (1952). – 2. *Allen, Hines, Koale und Barker*: Zit. nach *Esser*. – 3. *Brambel, C. E.*, und *Hunter, R. E.*: Amer. J. Obstet. **59**, 1153 (1950). – 4. *Esser, A.*: Arch. Gynäk. **179**, 87 (1951). – 5. *Fanconi, G.*: Die Störungen der Blutgerinnung beim Kinde. Georg Thieme Verlag, Leipzig 1941. – 6. *Fiechter, N.*: Schweiz. med. Wschr. **70**, 259 (1940). – 7. *Field, J. B.*: Amer. J. Physiol. **143**, 238 (1945). – 8. *Fries, K.*: Erscheint später. – 9. *Gosthof, Novalka und Zenlenka*: Schweiz. med. Wschr. **82**, 764 (1952). – 10. *Jahier*: Zit. nach *Willi*. – 11. *Jürgens, R.*: Schweiz. med. Wschr. **83**, 471 (1953). – 12. *Knake, H. J.*, und *Vilmar, E.*: Geburts- u. Frauenheilk. **13**, 421 (1953). – 13. *Koller, F.* (Zürich): Das Vitamin K und seine klinische Bedeutung. Georg Thieme Verlag, Leipzig 1941. – 14. *Koller, Th.* (Basel): Geburts- u. Frauenheilk. **12**, 381 (1952). – 15. *Merz, W. R.*, und *Christ, M. A.*: Schweiz. med. Wschr. **82**, 196 (1952). – 16. *Quick, A. J.*: J. biol. Chem. **164**, 371 (1946). – 17. *Roderick, L. N.*: Zit. nach *Field*. – 18. *Schellenberg, W.*: Praxis **42**, 599 (1953). – 19. *Soldati, B.*: Untersuchungen über Thrombokinasen. Diss. Zürich 1941. – 20. *Willi, H.*: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **2**, 467 (1951).

Curriculum vitae

Am 12. Dezember 1912 wurde ich in Zürich geboren. Die ersten 9 Schuljahre besuchte ich die Freie Evangelische Schule Zürich und anschließend das Gymnasium der Töcherschule, wo ich im Frühjahr 1932 die Maturität bestand. Die ersten 2 Semester des Medizinstudiums verbrachte ich in Genf, alle weiteren, mit Ausnahme eines Auslandsemesters in Rostock, in Zürich. Im Frühjahr 1939 machte ich das Staatsexamen.

1940 arbeitete ich an den Spitälern Bauma und Wald, 1941 am Kreisspital Männedorf. Während des Krieges übernahm ich dann zahlreiche, zum Teil längere Vertretungen. Nach mehreren Jahren Unterbruch nahm ich die medizinische Tätigkeit im Herbst 1952 an der medizinischen Klinik (Prof. *Löffler*) wieder auf. Seit April 1953 arbeite ich an der Frauenklinik (Prof. *E. Held*).

